

PCT/US 99/10190

10 MAY 1999

日本国特許

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

許 第 2 JUN 1999

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1998年 5月15日

出願番号

Application Number:

平成10年特許願第133113号

出願人

Applicant (s):

ワーナーランバート・カンパニー

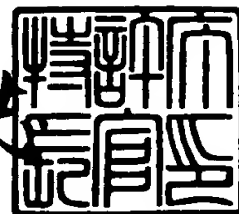
**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 2月19日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平11-3007327

【書類名】 特許願

【整理番号】 DOJ-5021

【提出日】 平成10年 5月15日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C227/44

【発明の名称】 安定化されたガバペンチン製剤およびその製造法

【請求項の数】 15

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都八王子市松木 3 4 - 8 - 3 0 2

    【氏名】 青松 晃

【特許出願人】

    【識別番号】 391011308

    【氏名又は名称】 ワーナー・ランバート・コンパニー

【代理人】

    【識別番号】 100091731

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 高木 千嘉

    【電話番号】 03-3261-2022

【選任した代理人】

    【識別番号】 100080355

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 西村 公佑

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 015565

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

    【包括委任状番号】 9104958

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 安定化されたガバペンチン製剤およびその製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ガバペンチン、 $\alpha$ -アミノ酸および必要によって製剤化のための助剤からなる、安定化されたガバペンチン含有製剤。

【請求項 2】  $\alpha$ -アミノ酸が、L 体、D 体もしくは DL 体の中性  $\alpha$ -アミノ酸、L 体、D 体もしくは DL 体の酸性  $\alpha$ -アミノ酸のアルカリ塩、酸アミド、酸アミドのアルキル置換体もしくはアルキルエステル、L 体、D 体もしくは DL 体の塩基性  $\alpha$ -アミノ酸の酸付加塩もしくはモノアシル化物、 $\alpha, \omega$ -ジアミノジカルボン酸、または L 体、D 体もしくは DL 体の酸性  $\alpha$ -アミノ酸と L 体、D 体もしくは DL 体の塩基性  $\alpha$ -アミノ酸との酸性アミノ酸-塩基性アミノ酸付加物の一種または二種以上から選ばれるものである請求項 1 記載の安定化されたガバペンチン含有製剤。

【請求項 3】  $\alpha$ -アミノ酸が、グリシン、フェニルグリシン、ヒドロキシフェニルグリシン、ジヒドロキシフェニルグリシン、L-アラニン、ヒドロキシ-L-アラニン、L-ロイシン、ヒドロキシ-L-ロイシン、ジヒドロキシ-L-ロイシン、L-ノルロイシン、メチレン-L-ノルロイシン、L-ケトノルロイシン、L-イソロイシン、ヒドロキシ-L-イソロイシン、ジヒドロキシ-L-イソロイシン、L-バリン、ヒドロキシ-L-バリン、L-イソバリン、L-ノルバリン、ヒドロキシ-L-ノルバリン、ヒドロキシ-L-ケトノルバリン、L-メチオニン、L-ホモメチオニン、L-エチオニン、L-スレオニン、アセチル-L-スレオニン、L-トリプトファン、ヒドロキシ-L-トリプトファン、メチル-L-トリプトファン、L-チロシン、ヒドロキシ-L-チロシン、メチル-L-チロシン、プロモ-L-チロシン、ジプロモ-L-チロシン、3, 5-ジヨード-L-チロシン、アセチル-L-チロシン、クロロ-L-チロシン、L-m-チロシン、L-レボドパ、L-メチルドパ、L-チロキシン、L-セリン、アセチル-L-セリン、L-ホモセリン、アセチル-L-ホモセリン、エチル-L-ホモセリン、プロピル-L-ホモセリン、ブチル-L-ホモセリン、L-シスチン、L-ホモシスチン、メチル-L-システイン、アリル-L-シス

テイン、プロピル-L-システイン、L-フェニルアラニン、ジヒドロ-L-フェニルアラニン、ヒドロキシメチル-L-フェニルアラニン、L-アミノ酪酸、L-アミノイソ酪酸、L-アミノケト酪酸、ジクロロ-L-アミノ酪酸、ジヒドロキシー-L-アミノ酪酸、フェニル-L-アミノ酪酸、L-アミノ吉草酸、L-アミノヒドロキシ吉草酸、ジヒドロキシー-L-アミノ吉草酸、L-アミノイソ吉草酸、L-アミノヘキサン酸、メチル-L-アミノヘキサン酸、L-アミノヘプタン酸、L-アミノオクタン酸またはL-チトルリン、およびそのD体またはDL体である中性アミノ酸；

L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-カルボシステイン、L-アミノグルタル酸、L-アミノコハク酸、L-アミノアジピン酸、L-アミノピメリン酸、ヒドロキシー-L-アミノピメリン酸、メチル-L-アスパラギン酸、ヒドロキシー-L-アスパラギン酸、メチル-L-グルタミン酸、メチル-ヒドロキシー-L-グルタミン酸、L-メチレングルタミン酸、ヒドロキシー-L-グルタミン酸、ジヒドロキシー-L-グルタミン酸またはヒドロキシー-L-アミノアジピン酸およびそのD-体またはDL体である酸性 $\alpha$ -アミノ酸；

L-アルギニン、L-リジン、L-オルニチン、L-カナバニン、L-カナリン、ヒドロキシー-L-リジン、L-ホモアルギニン、ヒドロキシー-L-ホモアルギニン、ヒドロキシー-L-オルニチン、L-ジアミノプロピオン酸、L-ジアミノヘキサン酸、L-ジアミノ酪酸、L-ジアミノ吉草酸、L-ジアミノヘプタン酸、またはL-ジアミノオクタン酸およびそのD体またはDL体である塩基性 $\alpha$ -アミノ酸；

ジアミノコハク酸、ジアミノグルタル酸、ジアミノアジピン酸、ジアミノピメリン酸である $\alpha, \omega$ -ジアミノジカルボン酸；

の一種または二種以上から選ばれ、但し、酸性 $\alpha$ -アミノ酸の場合はアルカリ塩、酸アミド、酸アミドのアルキル置換体もしくはアルキルエステルの形態で、塩基性 $\alpha$ -アミノ酸の場合は酸付加塩もしくはモノアシル化物の形態で、または酸性 $\alpha$ -アミノ酸と塩基性 $\alpha$ -アミノ酸との酸性アミノ酸-塩基性アミノ酸付加物の形態で用いられる、請求項2記載の安定化されたガバペンチン含有製剤。

【請求項4】  $\alpha$ -アミノ酸の合計量がガバペンチン1モルに対して0.0

0.1～1.0モルの量である請求項1～3記載の安定化されたガバペンチン含有製剤。

【請求項5】 液剤の形態の請求項1～4記載の安定化されたガバペンチン含有製剤。

【請求項6】 シロップ剤の形態の液剤である請求項5記載の安定化されたガバペンチン含有製剤。

【請求項7】 固形製剤の形態の請求項1～4記載の安定化されたガバペンチン含有製剤。

【請求項8】 錠剤、散剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態の固形製剤である請求項7記載の安定化されたガバペンチン含有製剤。

【請求項9】 ガバペンチンに $\alpha$ -アミノ酸および必要によって製剤化のための助剤を配合することからなる、安定化されたガバペンチン含有製剤の製造方法。

【請求項10】  $\alpha$ -アミノ酸が、L体、D体もしくはDL体の中性 $\alpha$ -アミノ酸、L体、D体もしくはDL体の酸性 $\alpha$ -アミノ酸のアルカリ塩、酸アミド、酸アミドのアルキル置換体もしくはアルキルエステル、L体、D体もしくはDL体の塩基性 $\alpha$ -アミノ酸の酸付加塩もしくはモノアシル化物、 $\alpha,\omega$ -ジアミノジカルボン酸、またはL体、D体もしくはDL体の酸性 $\alpha$ -アミノ酸とL体、D体もしくはDL体の塩基性 $\alpha$ -アミノ酸との酸性アミノ酸-塩基性アミノ酸付加物の一種または二種以上から選ばれるものである請求項9記載の安定化されたガバペンチン含有製剤の製造方法。

【請求項11】  $\alpha$ -アミノ酸が、グリシン、フェニルグリシン、ヒドロキシフェニルグリシン、ジヒドロキシフェニルグリシン、L-アラニン、ヒドロキシ-L-アラニン、L-ロイシン、ヒドロキシ-L-ロイシン、ジヒドロキシ-L-ロイシン、L-ノルロイシン、メチレン-L-ノルロイシン、L-ケトノルロイシン、L-イソロイシン、ヒドロキシ-L-イソロイシン、ジヒドロキシ-L-イソロイシン、L-バリン、ヒドロキシ-L-バリン、L-イソバリン、L-ノルバリン、ヒドロキシ-L-ノルバリン、ヒドロキシ-L-ケトノルバリン、L-メチオニン、L-ホモメチオニン、L-エチオニン、L-スレオニン、

アセチル-L-スレオニン、L-トリプトファン、ヒドロキシ-L-トリプトファン、メチル-L-トリプトファン、L-チロシン、ヒドロキシ-L-チロシン、メチル-L-チロシン、ブロモ-L-チロシン、ジブロモ-L-チロシン、3,5-ジヨード-L-チロシン、アセチル-L-チロシン、クロロ-L-チロシン、L-m-チロシン、L-レボドパ、L-メチルドパ、L-チロキシン、L-セリン、アセチル-L-セリン、L-ホモセリン、アセチル-L-ホモセリン、エチル-L-ホモセリン、プロピル-L-ホモセリン、ブチル-L-ホモセリン、L-シスチン、L-ホモシスチン、メチル-L-システイン、アリル-L-システイン、プロピル-L-システイン、L-フェニルアラニン、ジヒドロ-L-フェニルアラニン、ヒドロキシメチル-L-フェニルアラニン、L-アミノ酪酸、L-アミノイソ酪酸、L-アミノケト酪酸、ジクロロ-L-アミノ酪酸、ジヒドロキシ-L-アミノ酪酸、フェニル-L-アミノ酪酸、L-アミノ吉草酸、L-アミノヒドロキシ吉草酸、ジヒドロキシ-L-アミノ吉草酸、L-アミノイソ吉草酸、L-アミノヘキサン酸、メチル-L-アミノヘキサン酸、L-アミノヘプタン酸、L-アミノオクタン酸またはL-チトルリン、およびそのD体またはDL体である中性アミノ酸；

L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-カルボシステイン、L-アミノグルタル酸、L-アミノコハク酸、L-アミノアジピン酸、L-アミノピメリン酸、ヒドロキシ-L-アミノピメリン酸、メチル-L-アスパラギン酸、ヒドロキシ-L-アスパラギン酸、メチル-L-グルタミン酸、メチル-ヒドロキシ-L-グルタミン酸、L-メチレングルタミン酸、ヒドロキシ-L-グルタミン酸、ジヒドロキシ-L-グルタミン酸またはヒドロキシ-L-アミノアジピン酸およびそのD-体またはDL体である酸性 $\alpha$ -アミノ酸；

L-アルギニン、L-リジン、L-オルニチン、L-カナバニン、L-カナリン、ヒドロキシ-L-リジン、L-ホモアルギニン、ヒドロキシ-L-ホモアルギニン、ヒドロキシ-L-オルニチン、L-ジアミノプロピオン酸、L-ジアミノヘキサン酸、L-ジアミノ酪酸、L-ジアミノ吉草酸、L-ジアミノヘプタン酸、またはL-ジアミノオクタン酸およびそのD体またはDL体である塩基性 $\alpha$ -アミノ酸；

ジアミノコハク酸、ジアミノグルタル酸、ジアミノアジピン酸、ジアミノピメリン酸である $\alpha, \omega$ -ジアミノジカルボン酸；

の一種または二種以上から選ばれ、酸性 $\alpha$ -アミノ酸の場合はアルカリ塩、酸アミド、酸アミドのアルキル置換体もしくはアルキルエステルの形態で、塩基性 $\alpha$ -アミノ酸の場合は酸付加塩もしくはモノアシル化物の形態で、または酸性 $\alpha$ -アミノ酸と塩基性 $\alpha$ -アミノ酸との酸性アミノ酸-塩基性アミノ酸付加物の形態で用いられる、請求項9記載の安定化されたガバペンチン含有製剤の製造方法。

【請求項12】 ガバペンチンの液剤である請求項9～11記載の安定化されたガバペンチン含有製剤の製造方法。

【請求項13】 シロップ剤の形態の液剤である請求項12記載の安定化されたガバペンチン含有製剤の製造方法。

【請求項14】 ガバペンチンの固形製剤である請求項9～11記載の安定化されたガバペンチン含有製剤の製造方法。

【請求項15】 錠剤、散剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態の固形製剤である請求項14記載の安定化されたガバペンチン含有固形組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ガバペンチン（すなわち1-（アミノメチル）シクロヘキサン-酢酸）の安定化された製剤、およびガバペンチンの安定化された製剤の調製方法に関する。

特定的には本発明は、ガバペンチンの安定化された固形製剤および液剤に関する。

より特定的には本発明は、ガバペンチンの安定化され錠剤、散剤、顆粒剤およびカプセル剤の形態の固形製剤、ならびにガバペンチンの安定化されたシロップ剤の形態の液剤と、さらにこれらの固形製剤および液剤の製造方法に関する。

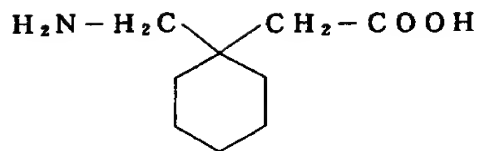
【0002】

【従来技術】

次の構造式



## 【化1】



で示される 1-(アミノメチル)シクロヘキサノール酢酸は、米国特許第 4024175 号および同第 4087544 号明細書に開示されており、 $\gamma$ -アミノ酪酸 ( $\gamma$ -butyric acid (GABA)) との化学構造上の関連からガバペンチンの一般名で呼ばれ、その脳関門を容易に通過する性質から、ある種の脳疾患の治療に有用な化合物であって、ある種の病態の癲癇、失神発作、運動機能減少および頭蓋外傷の治療に、また脳機能の改善のために老人患者の治療に使用される薬剤である。

## 【0003】

さらに、米国特許第 5084479 号においてはこの化合物が、神経変性障害例えばアルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病および筋萎縮性側索硬化症の治療に使用することの開示がなされており、また米国特許第 5025035 号においてはこの化合物が鬱病の治療に使用することの開示が、また米国特許第 5510381 号にはこの化合物が躁病および双極性障害の治療に使用することの開示が、さらにまたこの化合物が鎮痛作用を有し、鎮痛剤として使用されうることとも期待され、癲癇などの脳疾患以外の上記した疾病または疾患または症状に対するガバペンチンの治療剤としての有用性が増大している。

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

ガバペンチンは上記したように癲癇などの脳疾患その他に極めて有効な薬剤であり、またきわめて毒性の低い薬剤であるが、期待する効果を維持するためには、成人に対して通常 1 日当たり 900~1800mg の量を、そして場合によっては 2400mg までの量を 3 回に分けて投与される。したがって 1 回当たりの投与量としては 300mg~600mg の量、そして場合によっては 800mg までの量となる。

## 【0005】

このガバペンチンは非常に苦みを有する薬物であり、更にその流動性も極めて

乏しく、散剤としての投与にはその投与量の多さも含め困難がある。そしてガバペンチンの製剤化はその不安定な特性により極めて困難であるため、現在ガバペンチンと必要な助剤を単純にドライブレンドしたものをハードカプセルに収納したカプセル剤として諸外国にて上市されている。

## 【0006】

ところで一回投与量が上記したようにガバペンチン 300mg～600mg、または場合によって 800mg までの様な量であることからカプセル剤は大型化し（たとえば内容量 400mg のカプセル剤の場合には 0 号のカプセルとなる）その服用には成人でも困難を伴い、ましてや小児の場合にはその服用に多大の困難を伴うものである。

## 【0007】

従ってガバペンチンのカプセル剤が市販されるに至った現在においても、ガバペンチンの投与にあたっては服薬順守（コンプライアンス）と服用の容易化ための改善が不可欠で、その製剤の小型化および小児用の液剤などの新たな剤形が臨床の場から求められている所である。

## 【0008】

しかしながら水溶液中でのガバペンチンは安定性が極めて乏しく、容易に自己分解を起こしてしまうのである。この自己分解のメカニズムは、その分子中に存在するアミノ基とカルボキシル基が脱水反応により分子内縮合を起こし、4-シクロヘキシルピニルピロリドン（ラクタム体）を形成することによるものと考えられる。そしてこの自己縮合反応は保存温度の条件の如何によって変化し、高温になればなるほど加速される。このことがガバペンチン液剤の製剤化が困難な最大の理由である。

## 【0009】

一方固体状態におけるガバペンチンの製剤化の困難な理由の他の一つはガバペンチンは圧縮成型性および流動性が共に極めて乏しい粉末状の医薬材料である点にある。通常、このような粉体特性を有する医薬材料を小型化または流動化するために行われる圧縮成形または顆粒化は、製剤学上の助剤を用いる成形特性の改善を必要とする。しかしながらこの目的のために用いる多くの助剤は、上記した水

溶液中でガバペンチンの分子内縮合が促進されるのと同様に、ガバペンチンの分子内に存在するアミノ基とカルボキシル基との間の脱水反応を促進してラクタム体を形成させることになる。この脱水反応はガバペンチン粉末が圧密状態になればなるほどより加速される。またガバペンチンとこれらの助剤との経時的な反応は、製剤調製時における水または有機溶媒の使用により更に加速される。

#### 【0010】

すなわち、ガバペンチンのラクタム形成による経時的劣化は、そのガバペンチンが溶液状態であるか固体状態であるかに拘わらず、ガバペンチン自体の化学構造に起因して水の関与下に起こる現象であることが明らかとなったのである。

#### 【0011】

ところで市販のガバペンチンカプセル剤では、安全性の観点から使用期間中のラクタム体の含有許容量は1.0%以下とされている。したがってガバペンチンの製剤化には、ガバペンチンの分子内に存在するアミノ基とカルボキシル基との間の脱水反応を抑制してラクタム体の形成を抑える必要がある一方で、上記したように服用の容易化のための剤型の開発が大きな課題となっているのである。

#### 【0012】

そしてガバペンチン液剤を調製するために、pHコントロール、水分活性の抑制などの検討がなされた。またガバペンチン固形剤の調製の場合における小型化のために多くの方法が試みられたが、液剤および固形剤製造のいずれの方法においても、安定性試験の結果見いだされるラクタム体の存在の理由によってこれらの方法による製剤化の試みは成功しておらず、臨床の場からの要望があるにも拘わらず、市販製剤が大型の硬カプセル剤のみであるのはこのことによるのである。

#### 【0013】

このような背景から、服用の容易化のための液剤化、小型化または流動性が改善された錠剤および顆粒剤のような新剤型を臨床の場へ供給することを目的とする、貯蔵安定性に優れたガバペンチンの安定化のための新たな技術手段の解明が求められる所である。

#### 【0014】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記した課題解明のために鋭意研究の結果、ガバペンチンのアミノ基およびカルボキシル基のそれぞれを封鎖することにより分子内縮合によるラクタム化を防止することができること、そしてこのガバペンチンのアミノ基およびカルボキシル基の封鎖のために分子内にカルボキシル基およびアミノ基を有するアミノ酸を安定剤としてガバペンチンに添加することが有効であること、そしてこのアミノ酸によってガバペンチンは水溶液の状態では勿論のこと、固体状態においても貯蔵安定性に優れたものであることを見いだして本発明を完成させるのである。

【0015】

すなわち本発明は、ガバペンチン、安定剤としてのアミノ酸および必要によって製剤化のための助剤とからなる、安定化されたガバペンチン含有製剤に関する。

本発明はまた、液剤である安定化されたガバペンチン含有製剤に関する。

本発明はまた、シロップ剤の形態の液剤である安定化されたガバペンチン含有製剤に関する。

本発明はまた、固形製剤である安定化されたガバペンチン含有製剤に関する。

本発明はまた、錠剤、散剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態の固形製剤である安定化されたガバペンチン含有製剤に関する。

本発明は更にまた、ガバペンチンに安定剤としてのアミノ酸および必要によって製剤化のための助剤を配合することからなる、安定化されたガバペンチン含有製剤の製造方法に関する。

そして本発明はまた、液剤の形態であるか、固形製剤の形態である安定化されたガバペンチン製剤の製造方法にも関する。

【0016】

本発明による、アミノ酸により安定化されたガバペンチン含有製剤は、シロップ剤、液剤などの液状製剤、または散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤の形態を含む種々の剤形で製剤化することが出来る。

【0017】

このガバペンチンに対するアミノ酸による安定化の作用機序については明らかではないが、ガバペンチンのカルボキシル基に対して中性アミノ酸のアミノ基が、そしてガバペンチンのアミノ基に対しては中性アミノ酸のカルボキシル基がそれぞれカルボキシル基およびアミノ基の封鎖基として働き、ガバペンチンの分子内に存在するカルボキシル基およびアミノ基の自己縮合を阻害することによってガバペンチンの安定化が達成されるものと推定される。しかしながらかかる安定化の作用機序は単なる推論に基づくもので、この推論の当否によって本発明の特許性が左右されるものではない。

【0018】

ところで前記したように、ガバペンチンに対するアミノ酸による安定化の作用機序として考えられるところは、アミノ酸が共通に持つカルボキシル基とアミノ基のそれぞれが、ガバペンチンの持つアミノ基とカルボキシル基のそれぞれに対してイオンペアを形成するとするイオンペア理論に基づくものであるが、この安定化効果はすべてのアミノ酸によって達成されるものではない。

【0019】

すなわち $\beta$ 位置のように $\alpha$ 位置以外の位置にアミノ基を有するアミノカルボン酸、例えば $\beta$ -アラニン、または $\alpha$ -アミノ酸でもピロリジン環を有するアミノ酸の、例えばプロリン、ヒドロキシプロリンなどは安定化剤としての効果は弱く、 $\gamma$ 位置にアミノ基を有する $\gamma$ -アミノ酸、例えば $\gamma$ -アミノ酪酸は安定化剤としての効果はない。

【0020】

従って、有効な安定化剤としての効果を有するアミノ酸は $\alpha$ 位に一個の遊離カルボキシル基と一個の遊離アミノ基とを有する $\alpha$ -アミノ酸に限定されるが、このような化学構造を有するものである限り、すべての $\alpha$ -アミノ酸が本発明でガバペンチンの安定化剤として用い得るのである。そしてこの $\alpha$ -アミノ酸（ $\alpha$ -モノアミノ-モノカルボン酸）は酸性 $\alpha$ -アミノ酸、塩基性 $\alpha$ -アミノ酸、中性 $\alpha$ -アミノ酸、 $\alpha, \omega$ -ジアミノジカルボン酸および酸性 $\alpha$ -アミノ酸-塩基性 $\alpha$ -アミノ酸付加物のいずれであることもできる。

## 【0021】

以下に非限定的に本発明で用い得る $\alpha$ -アミノ酸を例示するが、本発明はこれらの例示 $\alpha$ -アミノ酸の使用に限定されるものではない。

## 【0022】

中性 $\alpha$ -アミノ酸にはグリシン、フェニルグリシン、ヒドロキシフェニルグリシン、ジヒドロキシフェニルグリシン、L-アラニン、ヒドロキシ-L-アラニン、L-ロイシン、ヒドロキシ-L-ロイシン、ジヒドロキシ-L-ロイシン、L-ノルロイシン、メチレン-L-ノルロイシン、L-ケトノルロイシン、L-イソロイシン、ヒドロキシ-L-イソロイシン、ジヒドロキシ-L-イソロイシン、L-バリン、ヒドロキシ-L-バリン、L-イソバリン、L-ノルバリン、ヒドロキシ-L-ノルバリン、ヒドロキシ-L-ケトノルバリン、L-メチオニン、L-ホモメチオニン、L-エチオニン、L-スレオニン、アセチル-L-スレオニン、L-トリプトファン、ヒドロキシ-L-トリプトファン、メチル-L-トリプトファン、L-チロシン、ヒドロキシ-L-チロシン、メチル-L-チロシン、ブロモ-L-チロシン、ジブロモ-L-チロシン、3,5-ジヨード-L-チロシン、アセチル-L-チロシン、クロロ-L-チロシン、L-m-チロシン、L-レボドバ、L-メチルドバ、L-チロキシン、L-セリン、アセチル-L-セリン、L-ホモセリン、アセチル-L-ホモセリン、エチル-L-ホモセリン、プロピル-L-ホモセリン、ブチル-L-ホモセリン、L-シスチン、L-ホモシスチン、メチル-L-システイン、アリル-L-システイン、プロピル-L-システイン、L-フェニルアラニン、ジヒドロ-L-フェニルアラニン、ヒドロキシメチル-L-フェニルアラニン、L-アミノ酪酸、L-アミノイソ酪酸、L-アミノケト酪酸、ジクロロ-L-アミノ酪酸、ジヒドロキシ-L-アミノ酪酸、フェニル-L-アミノ酪酸、L-アミノ吉草酸、L-アミノヒドロキシ吉草酸、ジヒドロキシ-L-アミノ吉草酸、L-アミノイソ吉草酸、L-アミノヘキサン酸、メチル-L-アミノヘキサン酸、L-アミノヘプタン酸、L-アミノオクタン酸、L-チトルリンなどおよびそのD体またはDL体が挙げられる。

## 【0023】

酸性 $\alpha$ -アミノ酸には、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-カルボシステイン、L-アミノグルタル酸、L-アミノコハク酸、L-アミノアジピン酸、L-アミノピメリン酸、ヒドロキシ-L-アミノピメリン酸、メチル-L-アスパラギン酸、ヒドロキシ-L-アスパラギン酸、メチル-L-グルタミン酸、メチル-ヒドロキシ-L-グルタミン酸、L-メチレングルタミン酸、ヒドロキシ-L-グルタミン酸、ジヒドロキシ-L-グルタミン酸、ヒドロキシ-L-アミノアジピン酸など、およびそのD-体またはDL体が挙げられる。

【0024】

塩基性 $\alpha$ -アミノ酸には、L-アルギニン、L-リジン、L-オルニチン、L-カナバニン、L-カナリン、ヒドロキシ-L-リジン、L-ホモアルギニン、ヒドロキシ-L-ホモアルギニン、ヒドロキシ-L-オルニチン、L-ジアミノプロピオン酸、L-ジアミノヘキサン酸、L-ジアミノ酪酸、L-ジアミノ吉草酸、L-ジアミノヘプタン酸、L-ジアミノオクタン酸など、およびそのD-体またはDL体が挙げられる。

【0025】

$\alpha, \omega$ -ジアミノジカルボン酸には、ジアミノコハク酸、ジアミノグルタル酸、ジアミノアジピン酸、ジアミノピメリン酸などが挙げられる。

【0026】

本発明においてガバペンチンの安定剤として酸性 $\alpha$ -アミノ酸を使用する場合には、このアミノ酸はアルカリ塩例えばアスパラギン酸Na、アスパラギン酸K、グルタミン酸Na、グルタミン酸K、アミノピメリン酸Na、アミノピメリン酸Kなどの形態でか、またはその酸アミド、例えばアスパラギン、ヒドロキシアスパラギン、グルタミン、ヒドロキシグルタミン、メチレングルタミンなどの形態でか、または酸アミドのアルキル置換体である例えばメチルアスパラギン、メチルグルタミン、エチルアスパラギン、エチルグルタミン、イソプロピルグルタミン、ヒドロキシフェニルアスパラギン、ヒドロキシフェニルグルタミン、ヒドロキシエチルアスパラギン、ヒドロキシエチルグルタミンなどの形態でか、またはそのアルキルエステル、例えばメチルアスパラギン酸、エチルアスパラギン酸、プロピルアスパラギン酸、メチルグルタミン酸、エチルグルタミン酸、プロピ

ルグルタミン酸などの形態で、また塩基性 $\alpha$ -アミノ酸を使用する場合には、このアミノ酸は酸付加塩例えば塩酸アルギニン、酢酸アルギニン、塩酸リジン、酢酸リジン、塩酸オルニチン、酢酸オルニチンなどの形態でか、またはそのモノアシル化物例えばアセチルリジン、アセチルオルニチン、アセチルアミノ-アミノ酪酸、アセチルアミノ-アミノプロピオン酸などの形態で、さらに、酸性アミノ酸-塩基性アミノ酸付加物の例えばアスパラギン酸アルギニン、アスパラギン酸リジン、アスパラギン酸オルニチン、グルタミン酸アルギニン、グルタミン酸リジン、グルタミン酸オルニチンなどの形態で用いられる。

## 【0027】

そして液剤の形態、または固形製剤の形態のガバペンチン製剤に対して、上記した $\alpha$ -アミノ酸はその一種を単独でか、または二種以上を混合して用いることができる。

## 【0028】

液状製剤を調製する場合において本発明の安定化剤であるアミノ酸は、ガバペンチンに添加し、得られるガバペンチンとアミノ酸との混合物を単に水に溶解するだけでガバペンチンの安定化の目的を達成することができる。

この液状製剤の調製において、必要に応じて甘味剤および香味剤を添加することもできるが、この場合においてアミノ酸の安定化剤としての効果には影響がない。

## 【0029】

また液状製剤において、安定化以外にガバペンチンの苦味のマスキング効果をより期待する場合には、グリシン、L-アラニン、D-アラニン、DL-アラニン、グルタミン酸ナトリウムおよびアスパラギン酸ナトリウムの使用または併用が好ましい。これらのアミノ酸はガバペンチンに対して強い緩衝作用を有するからである。

## 【0030】

一方、固形製剤における本発明による安定化剤としてのアミノ酸のガバペンチンへの添加態様には様々なものがある。そしてこの添加態様は大別すると、アミノ酸を水などの溶剤に溶解してえられたアミノ酸溶液をガバペンチンに添加する



湿式添加と、アミノ酸を乾燥状態で直接ガバペンチンに添加する乾式添加の二つに分けられる。

#### 【0031】

アミノ酸の湿式添加は、例えば製剤化に必要な結合剤および助剤と共にアミノ酸を溶液状態または懸濁液状態でガバペンチンの原薬粉末に加える湿式造粒工程における添加、またはガバペンチン顆粒、錠剤に苦味のマスキング等の目的で皮膜を施すコーティング工程におけるコーティングフィルム基剤の中へのアミノ酸を溶解または懸濁させることによる添加などがガバペンチンの製剤化の過程で行われる。

#### 【0032】

このガバペンチンの湿式造粒工程には、造粒化方法として、流動造粒法、高速攪拌造粒法、熔融造粒法 (melting granulation) などの公知の手段を採用することが出来るが、ガバペンチンの原薬粉末を流動状態にしてこれに安定化剤、必要な結合剤およびその他の製剤化助剤の溶液または懸濁液を吹き付けてガバペンチンの造粒化または顆粒化を行う形式の流動造粒法が好ましい。

#### 【0033】

この造粒工程では、上記した安定化剤の溶液と共に、必要に応じて結合剤として、セルロース誘導体、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、例えばKollidon-K30およびKollidon-K25、コポリビドン、例えばKollidon-VA64、コーンスターチを溶液または懸濁液の状態でガバペンチンの原薬粉末に加えられて造粒または顆粒化が行われる。またこの工程での安定化剤の適用は、結合剤またはその他の製剤化助剤による造粒化の前に予め湿式または乾式添加し、その後に造粒化を行なっても良い。またこの工程では甘味剤例えばマンニトール、キシリトール、アスパルテームなどを添加することも出来る。

#### 【0034】

顆粒および錠剤への湿式コーティング工程ではフィルム形成材料として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、コポリビドン、オイドラギットなどの高分子基

剤を、必要に応じて甘味剤例えばマンニトール、キシリトール、アスパルテームなどと共に、溶液または懸濁液の形で用いられる。この工程に於いて、安定化以外にガバペンチンの苦味のマスキング効果をより期待する場合は、液剤の場合と同様にグリシン、L-アラニン、D-アラニン、DL-アラニン、グルタミン酸ナトリウムおよびアスパラギン酸ナトリウムの使用または併用が好ましい。また滑沢効果を期待する場合にはL-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-バリン、DL-ロイシン、DL-イソロイシン、DL-バリンの使用が好ましい。

そして顆粒および錠剤への表面コーティングは流動床または回転パンを用いる公知の方法で行われる。

#### 【0035】

またアミノ酸の乾式添加方法は、上記した湿式造粒工程での乾式混合の他に、例えば打錠機による圧縮成形用の調製粉末の混合工程、カプセル充填機によるハードカプセルへの充填圧縮用の調製粉末の混合工程または分包機による充填用の調製粉末の混合工程などにおいて行われる。

#### 【0036】

これらの工程に於いて、安定化以外に滑沢剤としての効果を期待する場合には、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-バリン、DL-ロイシン、DL-イソロイシン、DL-バリンの使用が好ましい。

#### 【0037】

さらにこの乾式混合工程において、必要に応じて製剤化のための助剤の、セルロース誘導体例えばヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、コーンスターチ、部分アルファ化澱粉、乳糖のような結合剤、崩壊剤など、マンニトール、キシリトール、アスパルテームなどの甘味剤、などをアミノ酸とともに適当な混合機例えばV-ブレンダーなどの公知の乾式混合機を用いて混合される。

#### 【0038】

そしてこのようにして得られたガバペンチン固形製剤は、アミノ酸の添加によって安定化された結果、例えば錠剤の様に圧密状態の剤形とすることができ、ま

た顆粒剤の様に流動状態にすることができ、これを人に経口投与する場合には液剤と同様にその服用が容易化されているのである。

#### 【0039】

さらにこの固形製剤を水に溶解または懸濁状態にして投与する、例えばドライシロップ、発泡錠などの場合のその水溶液状態にしたときにおいても、液剤同様に安定化効果を発揮する。

#### 【0040】

上記したように、本発明のガバペンチン製剤には、液状製剤および固形製剤の両者が含まれるが、安定化剤としてのアミノ酸の量は、液状製剤においては、合計量でガバペンチン1モルに対して0.005～10モルの量、好ましくは0.01～8モルの量で用いられ、また固形製剤においては、合計量でガバペンチン1モルに対して0.001～2モルの量、好ましくは0.002～1.5モルの量で用いられる。

#### 【0041】

本発明のガバペンチン製剤には上記したようにアミノ酸を安定化剤として用いた時に、著しい安定化効果が得られるが、ガバペンチン製剤が固形製剤である場合には、更に本出願と同時に出願したガバペンチン製剤発明において安定剤として用いられる保水剤を、その剤形および製造工程に応じて併用することができるものであって、その際用いられたアミノ酸と保水剤とは互いに安定化剤としての効果を妨げない。

#### 【0042】

ついで本発明を実施例によって更に詳細に説明するが、以下の実施例は本発明を説明するためのもののものであって、本発明をこれら実施例に限定して解してはならないものとする。

#### 【0043】

##### 【実施例】

##### 実施例 1

この実施例では、ガバペンチンの水溶液中における安定性をつぎの試料(a)、(b)および(c)について試験した。

## 試料の調製：

1) ガバペンチン結晶 500mg に水を加えて溶解して 10ml としたものを試料 (a) とした。

2) ガバペンチン結晶 500mg およびグリシン 329mg に水を加えて溶解して 10ml としたものを試料 (b) とした。

3) ガバペンチン結晶 500mg および L-バリン 513mg に水を加えて溶解して 10ml としたものを試料 (c) とした。

上記のようにして得られた試料 (a)、(b) および (c) について、次の表 1 に示された条件下に保存した後で、各水溶液中の生成ラクタム含量を HPLC で測定した。

本実施例および以下の実施例のすべてにおいて、ラクタム含量はガバペンチンを規準にして重量%で表される。

【0044】

【表 1】

表 1			
保 存 条 件	試料(a)	試料(b)	試料(c)
開 始 時	0.005	0.005	0.005
45℃／1週間 (密栓)	0.255	0.112	0.107
45℃／2週間 (密栓)	0.528	0.220	0.227
45℃／3週間 (密栓)	0.774	0.313	0.324
45℃／4週間 (密栓)	1.098	0.452	0.441

【0045】

上記した結果から、グリシンおよび L-バリンの添加により、ガバペンチン水溶液中のガバペンチンは経時劣化 (ラクタムの生成) が阻止されていることが分かる。

【0046】

## 実施例 2

この実施例では、ガバペンチンの水溶液中における安定性をつぎの試料 (d)、(e) および (f) について試験した。

試料の調製:

1) ガバペンチン結晶 500 mg に水を加えて溶解して 10 ml としたものを試料 (d) とした。

2) ガバペンチン結晶 500 mg およびキシリトール 1.5 g に水を加えて溶解して 10 ml としたものを試料 (e) とした。

3) ガバペンチン結晶 500 mg、グリシン 219 mg およびキシリトール 1.5 g に水を加えて溶解して 10 ml としたものを試料 (f) とした。

上記のようにして得られた試料試料 (d)、(e) および (f) について、次の表 2 に示された条件下に保存した後で、各水溶液中の生成ラクタム含量を HPLC で測定した。

【0047】

【表 2】

表 2			
保 存 条 件	試料 (d)	試料 (e)	試料 (f)
開 始 時	0.008	0.008	0.008
45℃ / 1 週間 (密栓)	0.253	0.311	0.175
45℃ / 2 週間 (密栓)	0.543	0.616	0.375
45℃ / 3 週間 (密栓)	0.846	0.947	0.570

【0048】

上記した結果から、キシリトールの存在下においても、グリシンの添加により、ガバペンチン水溶液中のガバペンチンは経時劣化 (ラクタムの生成) が阻止されていることが分かる。

【0049】

実施例 3

この実施例では、ガバペンチンの水溶液中における安定性を次の試料 (g) および (h) について試験した。

試料の調製:

1) ガバペンチン結晶 10 g に水を加えて溶解して 200 ml としたものを試料 (g) とした。

2) ガバペンチン結晶 25 g、グリシン 8.25 g、DL-アラニン 9.75 g、キシリトール 100 g および香料 0.05 g に水を加えて溶解して 500 ml としたものを試料(h)とした。

上記のようにして得られた試料(g)および(h)について、次の表 3 に示された条件下に保存した後で、各水溶液中の生成ラクタム含量を HPLC で測定した。

【0050】

【表 3】

表 3

保 存 条 件	試 料 (g)	試 料 (h)
開 始 時	0.005	0.004
40℃／2 週間 (密栓)	0.347	0.147
40℃／4 週間 (密栓)	0.621	0.303
40℃／6 週間 (密栓)	0.922	0.449
30℃／2 ヶ月 (密栓)	0.384	0.159
30℃／4 ヶ月 (密栓)	0.665	0.325
30℃／6 ヶ月 (密栓)	0.973	0.441
25℃／6 ヶ月 (密栓)	0.341	0.163
25℃／12 ヶ月 (密栓)	0.702	0.310
15℃／6 ヶ月 (密栓)	0.094	0.039
15℃／12 ヶ月 (密栓)	0.180	0.073
5℃／6 ヶ月 (密栓)	0.018	0.009
5℃／12 ヶ月 (密栓)	0.033	0.014

【0051】

上記した結果から、キシリトールおよび香料の存在下において、グリシンおよび DL-アラニンの添加により、ガバペンチン水溶液中のガバペンチンは経時劣化 (ラクタムの生成) が全ての温度の許においても阻止されていることが分かる。

【0052】

#### 実施例 4

この実施例は安定剤を湿式添加によってガバペンチンへ添加して安定化されたガバペンチンの固形製剤を製造する実例を示す。

## 試料の調製：

本実施例においてガバペンチン顆粒の試料(i)および(j)を次のようにして調製した。

1) 流動床造粒装置を用いてガバペンチン結晶 250 g に水 72 g を噴霧し、続いて、ヒドロキシプロピルセルロース 5 g を水 58 g に溶解した調製液を噴霧し、乾燥させてガバペンチン顆粒の試料(i)を得た。

2) 流動床造粒装置を用いてガバペンチン結晶 250 g に、グリシン 10 g を水 62 g に溶解した調製液を噴霧し、更にヒドロキシプロピルセルロース 5 g を水 58 g に溶解した調製液を噴霧し、乾燥させてガバペンチン顆粒の試料(j)を得た。

上記のようにして得られた試料(i)および(j)について、次の表4に示された条件下に保存し、各試料中の生成ラクタム含量をHPLCで測定した。

【0053】

【表4】

表 4		
保 存 条 件	試 料 ( i )	試 料 ( j )
開 始 時	0.004	0.004
60℃／1週間（密栓）	0.131	0.079
60℃／2週間（密栓）	0.214	0.134

【0054】

上記した結果から、グリシンの存在により、水および結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースによる経時劣化（ラクタムの生成）が阻止されていることが分かる。

【0055】

## 実施例 5

この実施例はアミノ酸を乾式添加によってガバペンチンへ添加して安定化されたガバペンチンの固形製剤を製造する実例を示す。

## 試料の調製：

本実施例においてガバペンチン顆粒の試料(k)およびガバペンチン錠剤の試料

(1)、(m)および(n)を次のようにして調製した。

1) 流動床造粒装置を用いてガバペンチン結晶 250 g に、コポリピドン (Kollidon-VA64) 5 g およびプロピレングリコール 5 g を水 90 g に溶解した調製液を噴霧し、乾燥させてガバペンチン顆粒の試料(k)を得た。

2) 上記 1) で得られたガバペンチン顆粒を回転打錠機により圧縮成形し、重量が 208 mg、直径 8 mm、錠高 4.3 mm、硬度が 2~3 kg の錠剤を得た。これを試料(1)とした。

3) 上記 1) で得られたガバペンチン顆粒に、顆粒の 0.4 重量%の量のステアリン酸マグネシウムを混合し、回転打錠機により圧縮成形し、重量が 208 mg、直径 8 mm、錠高 4.3 mm、硬度が 4~5 kg の錠剤を得た。これを試料(m)とした。

4) 上記 1) で得られたガバペンチン顆粒に、顆粒の 2 重量%の量の L-イソロイシンを混合し、回転打錠機により圧縮成形し、重量が 208 mg、直径 8 mm、錠高 4.3 mm、硬度が 4~5 kg の錠剤を得た。これを試料(n)とした。

上記のようにして得られた試料(k)~(n)について、次の表 5 に示された条件下に保存し、各試料中の生成ラクタム含量を HPLC で測定した。

【0056】

【表 5】

表 5

保 存 条 件	試料(k)	試料(1)	試料(m)	試料(n)
開 始 時	0.005	0.005	0.005	0.005
60℃/1週間(密栓)	0.031	0.085	0.236	0.083
60℃/2週間(密栓)	0.048	0.145	0.449	0.157

【0057】

上記したところから、試料(k)と試料(1)の結果の比較により、ガバペンチンの湿式造粒物を圧縮成形することによる圧密化がガバペンチンの経時劣化を促進することが分かり、そして試料(m)と試料(n)の結果の比較により、ガバペンチンの圧縮成形時に不可欠な滑沢剤をステアリン酸マグネシウムから滑沢効果を有する L-イソロイシンに置き換えたことにより、湿式造粒物の圧密化によるガバ



ペンチンの経時劣化（ラクタムの生成）が阻止されていることが分かる。

【0058】

#### 実施例 6

この実施例はアミノ酸を乾式添加によってガバペンチンへ添加して安定化されたガバペンチンの固形製剤を製造する実例を示す。

試料の調製：

本実施例においてガバペンチン錠剤の試料(o)、(p)および(q)を次のようにして調製した。

1) 流動床造粒装置を用いてガバペンチン結晶 250 g に、乳糖 9 g を水 91 g に溶解した調製液を噴霧し、乾燥させてガバペンチン顆粒を得た。

2) 上記 1) で得られたガバペンチン顆粒に、顆粒の 0.4 重量%の量のステアリン酸マグネシウムを混合し、回転打錠機により圧縮成形し、重量が 208 mg、直径 8 mm、錠高 4.3 mm、硬度が 3~4 kg の錠剤を得た。これを試料(o)とした。

3) 上記 1) で得られたガバペンチン顆粒に、顆粒の 0.2 重量%の量のステアリン酸カルシウムを混合し、回転打錠機により圧縮成形し、重量が 208 mg、直径 8 mm、錠高 4.3 mm、硬度が 3~4 kg の錠剤を得た。これを試料(p)とした。

4) 上記 1) で得られたガバペンチン顆粒に、顆粒の 2 重量%の量の L-イソロイシンを混合し、回転打錠機により圧縮成形し、重量が 212 mg、直径 8 mm、錠高 4.3 mm、硬度が 3~4 kg の錠剤を得た。これを試料(q)とした。

上記のようにして得られた試料(o)~(q)について、次の表 6 に示された条件下に保存し、各試料中の生成ラクタム含量を HPLC で測定した。

【0059】

【表 6】

表 6

保 存 条 件	試料(o)	試料(p)	試料(q)
開 始 時	0.005	0.005	0.005
60℃／1週間(密栓)	0.236	0.118	0.068
60℃／2週間(密栓)	15.625	0.267	0.150
50℃／85%湿度／2週間(開放)	0.187	0.090	0.082
50℃／85%湿度／4週間(開放)	10.259	0.440	0.378

## 【0060】

上記したところから、ガバペンチンの圧縮成形時に不可欠な滑沢剤をステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸カルシウムから滑沢効果を有するL-イソロイシンに置き換えたことにより、湿式造粒物の圧密化によるガバペンチンの経時劣化（ラクタムの生成）が阻止されていることが分かる。

## 【0061】

## 実施例 7

この実施例はアミノ酸を乾式添加によってガバペンチンへ添加することによりガバペンチンが安定化されることを示す。

## 試料の調製：

- 1) ガバペンチン結晶 600mg を乳鉢で圧密状態の粉末試料(r)に調製した。
- 2) ガバペンチン結晶 600mg とグリシン 180mg を一緒にして乳鉢で圧密状態の粉末試料(s)に調製した。

得られた試料(r)および(s)について次の表7に示された条件下に保存し、各試料中の生成ラクタム含量をHPLCで測定した。

## 【0062】

## 【表7】

表 7

保 存 条 件	試 料 (r)	試 料 (s)
開 始 時	0.008	0.008
60℃／2週間（密栓）	0.136	0.130
60℃／3ヶ月（密栓）	14.326	0.926
50℃／85％湿度／2週間（開放）	0.012	0.013
50℃／85％湿度／3ヶ月（開放）	0.013	0.016

【0063】

上記したところから、ガバペンチンに乾式で添加されたアミノ酸がガバペンチン粉末を圧密状態にした時のガバペンチンの経時劣化（ラクタムの生成）を阻止することが分かる。

【0064】

【発明の効果】

本発明によればガバペンチン製剤の安定化をアミノ酸の添加によって達成することができた。

そしてこのガバペンチン製剤の安定化はその固形製剤については勿論、これまでに成功しなかったガバペンチンの液剤の安定化がアミノ酸の添加によってなし得られるので、ガバペンチン製剤の投与のため手段を多様化することができ、例えば従来は小児に投与することが困難であったガバペンチン製剤の剤形を液剤にすることにより、斯かる困難を回避することができるなど、本発明は著しい効果を有する。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安定化されたガバペンチン製剤の提供。

【解決手段】 ガバペンチンに安定化剤としてアミノ酸を配合することからなる

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】  
【識別番号】 391011308  
【住所又は居所】 アメリカ合衆国ニュージャージー州 07950,  
モーリス・プレインズ, テーバー・ロード 201  
【氏名又は名称】 ワーナー・ランバート・カンパニー  
【代理人】 申請人  
【識別番号】 100091731  
【住所又は居所】 東京都千代田区麹町一丁目10番地 麹町広洋ビル  
すばる特許事務所  
【氏名又は名称】 高木 千嘉  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100080355  
【住所又は居所】 東京都千代田区麹町一丁目10番地 麹町広洋ビル  
すばる特許事務所  
【氏名又は名称】 西村 公佑

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [391011308]

1. 変更年月日 1991年 1月14日

[変更理由] 新規登録

住 所 アメリカ合衆国ニュージャージー州 07950, モーリス・  
プレインズ, テーバー・ロード 201

氏 名 ワーナー・ランバート・カンパニー